

HET MENOPAUZE TABOE



*De overgang
in de 'spotlight'.*

De laatste jaren is er in de media veel te horen en te lezen over alles rondom overgang en menopauze. Bekende Nederlanders, zoals Isa Hoes en Medina Schuurman, besteden hier heel veel aandacht aan; in diverse praatprogramma's wordt het onderwerp regelmatig aangesneden en via internet zijn talloze drukbezochte forums vindbaar. Ook werd er dit jaar in april voor het eerst een **week van de overgang** georganiseerd op landelijk niveau. Het blijkt dat tot voor kort veel vrouwen te weinig spraken over hun overgangsklachten omdat ze ervan overtuigd waren dat er toch niets aan te doen was. Door veel huisartsen wordt immers gezegd: *"Gewoon even doorbijten mevrouw, het hoort er nu eenmaal bij!"*

WAAR KOMT DEZE AANDACHT VANDAAN?

Mijns inziens is het geen 'hype', maar een vorm van bewustwording van de moderne vrouw. Het is een feit dat vrouwen in de menopauze tegenwoordig actief participeren in de samenleving. Een groot percentage in de leeftijds categorie van 50 tot 65 jaar heeft een baan en daarnaast een actief leven. In onze maatschappij is het beeld van de oudere grijze dame van middelbare leeftijd de laatste decennia duidelijk veranderd. De moderne Nederlandse vrouw is over het algemeen veel zelfbewuster en zoekt vaker pro-actief naar oplossingen. Naast het gegeven dat veel vrouwen met name vanaf de overgang een cosmetisch arts bezoeken om er van buiten goed uit te blijven zien, willen ze zich ook van binnen vitaal blijven voelen.

Bovendien is de levensverwachting de laatste decennia sterk gestegen en is de motivatie groter om langer gezond te blijven. Helaas geven de statistieken aan dat ongeveer 34% van het ziekteverzuim van vrouwen tussen de 44 en 60 jaar is toe te schrijven aan overgangsklachten. Hieruit blijkt hoe groot de nood is aan een ander behandelprotocol.

WEL OF NIET BEHANDELEN MET HORMONEN?

Overgangsklachten zijn goed te behandelen met hormonale suppletie therapie (HST), maar huisartsen in Nederland staan hier terughoudend tegenover. In andere Europese landen krijgt 25 tot 40 procent van de vrouwen HST voorgeschreven, en in Nederland slechts 4 procent. Wel krijgen vrouwen met overgangsklachten vaak orale anticonceptie voorgeschreven, dit bevat echter een veel hogere dosis hormonen dan nodig is. Het risico op borstkanker en trombose is bovendien groter tijdens inname van de pil dan bij gebruik van HST. Helaas lijkt het Nederlands Huisartsen Genootschap tot op heden niet voornemens te zijn om hun richtlijnen aan te passen.

HOE IS DIT TABOE OP HORMONEN ONTSTAAN?

Het gebruik van hormonen is lange tijd een bron van discussie geweest. En vanaf het einde van de 19de eeuw werd er veel mee geëxperimenteerd. Zo werden er fijngestampte testikels van dieren geïnjecteerd en zelfs apentestikels geïmplant.

Die tijd zijn we gelukkig ver voorbij! Maar toen ik in 1985 met mijn huisartsenpraktijk begon, werden overgangsklachten voornamelijk behandeld met tranquillizers en anti-depressiva. Gelukkig groeide in de jaren daarna het besef dat het toedienen van hormoonpreparaten voor de meeste vrouwen de beste therapeutische oplossing bood. In die tijd werden veelal de door de farmaceutische industrie gepropageerde Premarin en Provera voorgeschreven.

Eind negentiger jaren van de vorige eeuw werd in de Verenigde Staten een grote wetenschappelijke studie gestart: de *Women's Health Initiative (WHI)*, uitgevoerd door het *National Institute of Health (NIH)*. Ongeveer 160.000 vrouwen tussen de 50 en de 79(!) jaar werden hierin gevolgd, waarbij een deel Premarin (en eventueel Provera) voorgeschreven kreeg en de rest een placebo. In 2002 haalde deze studie wereldwijd de krantenkoppen vanwege een waargenomen verhoogd risico op borstkanker, trombose en hersenbloedingen in de hormoongroep. En deze krantenkoppen zijn kennelijk bij velen niet meer uitwisbaar, zelfs toen jaren na datum bleek dat deze conclusies niet gebaseerd waren geweest op een gedegen statistische analyse.

Het taboe was ontstaan en de echo hiervan blijft nog immer hoorbaar, ondanks de vele artikelen die daarna verschenen, zoals:

- in 2007 in de *Wall street Journal*: "How NIH misread the hormone study in 2002".
- in 2012 in het tijdschrift *Climacteric* een artikel over de onterechte negatieve beeldvorming die in 2002 was ontstaan: "Shock, terror and controversy: how the media reacted to the Women's Health Initiative".
- en in oktober 2016 in *Nature* over de meest recente, voor leeftijd gecorrigeerde statistische berekening van dezelfde WHI studie. Hier werden een paar belangrijke voordelen gevonden voor de groep vrouwen die met hormonen waren gestart voor hun 60ste jaar (zie tabel). De eerste tien jaar na de aanvang van de menopauze noemen we dan ook de 'window of opportunity'.¹

Tabel 1

	Premarin en Provera	Alleen Premarin
Voordelen	Lager risico op botbreuken	Lager risico op botbreuken
Bij vroege start		Lager risico op een hartaanval Lager risico op darmkanker
Nadelen	Hoger risico op trombose	Hoger risico op een CVA

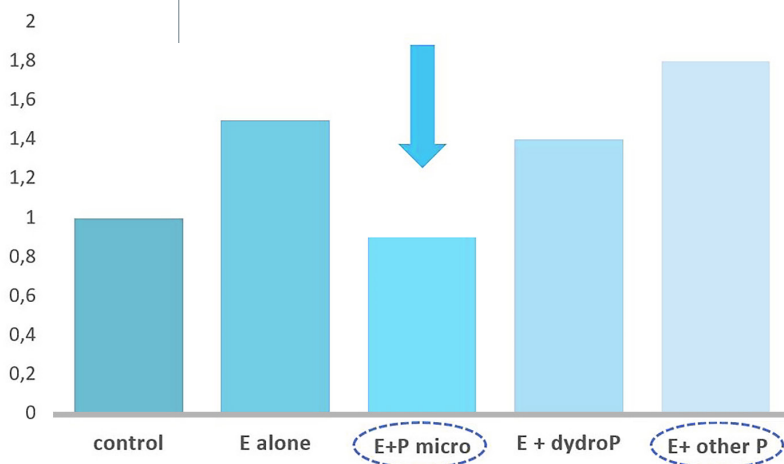
De eindconclusie van de WHI studie (inclusief een voortgezet deel van het onderzoek).

BIO-IDENTIEKE VS SYNTHETISCHE HORMONEN

Ik ben van mening dat we als medicus, naast het volgen van allerlei officiële protocollen en het bestuderen van gedegen wetenschappelijk onderzoek, altijd onze logica moeten blijven gebruiken. Indien vrouwen in de menopauze een insufficiënte hormoonproductie hebben, is aanvullen met bio-identieke hormonen eigenlijk een logische overweging (de zogenaamde BHST). Zulke hormonen hebben immers een lichaamseigen biochemische structuur, hebben hierdoor eenzelfde werking en daarna een gemakkelijke afbraak in het lichaam. Inderdaad en uiteraard is er meer onderzoek bekend van de aanverwante synthetische hormonen, hetgeen te verklaren is door de belangen van de farmaceutische industrie (voorbeelden zijn de Million Women², de WHI en de SWAN³ study).

De grootste wetenschappelijke studie die is uitgevoerd met bio-identieke hormonen vond plaats in Frankrijk. De zogenoemde E3N cohort studie^{4,5} startte in 1990 en bevatte ongeveer 100.000 vrouwen in de leeftijdscategorie tussen de 50 en 65 jaar. Aangezien veel Franse collega's reeds langere tijd HST alsook BHST voorschrijven, kon een duidelijke analyse worden gemaakt betreffende de risico's.

Ongeveer 70.000 vrouwen (gebruikers van (B)HST) werden 8 jaar lang gevolgd. Uit studieresultaten die in 2008 werden gepubliceerd, bleek onder andere dat een combinatie van een bio-identiek 17 β -oestradiol met een bio-identiek (gemicroniseerd) progesteron geen verhoogd risico geeft op borstkanker. De combinatie van 17 β -oestradiol met een synthetisch progestageen daarentegen wel (zie tabel). (Synthetisch progestageen gaf in diverse andere studies eveneens een verhoogd risico weer⁶).



Daarnaast werden de volgende effecten gezien: een vermindering van het risico op cardio-vasculaire aandoeningen, diabetes mellitus type 2, osteoporose en colorectaal carcinoom. Een verhoogd risico op trombose werd gemeten in de groep met de orale oestradiol inname. De transdermale toediening gaf daarentegen geen verhoogd risico⁷. Wel was een lichte stijging van het risico op endometrium carcinoom zichtbaar bij het gebruik van gemicroniseerd (bio- identiek) progesteron.

In dezelfde lijn is uit recentere onderzoeken gebleken dat iedere opvlieger een toename van de intima-media-dikte van de a. carotis creëert, evenals een toename van het risico op diabetes mellitus type 2. ^{8,9,10,11,12,13}

Laten we nimmer vergeten hoe groot de invloed is van een gezonde levensstijl op ziekte. Uit deze studie bleek onder andere dat een hoge BMI en te weinig lichaamsbeweging het risico op borstkanker duidelijk deed toenemen.

Tabel 2 en 3

Conclusies uit de E3N cohort studie:

Het risico op borstkanker tijdens het gebruik van:

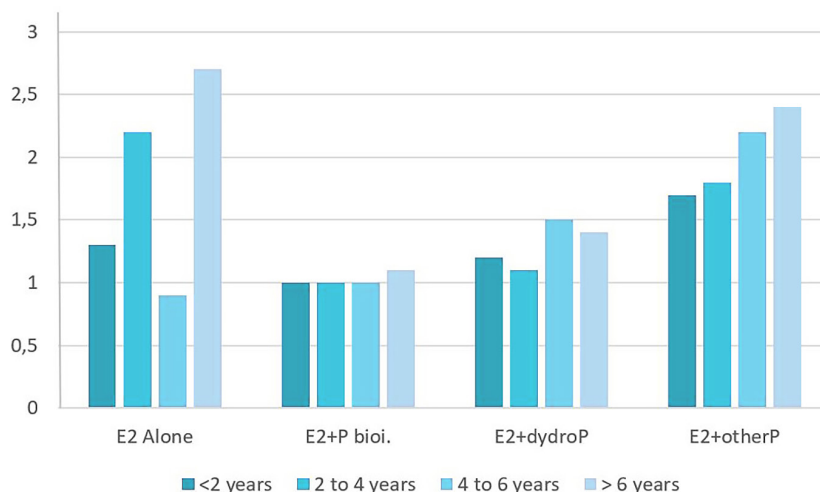
E (alleen oestradiol)

E+P (oestradiol met gemicroniseerd progesteron)

E+dydroP (oestradiol met dydrogesteron)

E+otherP (oestradiol met een synthetisch progestageen)

In vergelijking met de controle groep met een statistisch risico van 1,0.



>

> DE INVLOED VAN 17 β -OESTRADIOL OP COGNITIEF FUNCTIONEREN.

Hormonen reguleren onze homeostase door via de bloedbaan met organen te communiceren. Dit gebeurt eveneens in de hersenen. Als homeostatische regulatoren van de hersenfunctie oefenen sommige hormonen neuroprotectieve acties uit. Dit is ook het geval voor het 17 β -oestradiol, dat signalen afgeeft via oestrogenreceptoren die op grote schaal aanwezig zijn in zowel het mannelijke als het vrouwelijke brein.

Recente ontdekkingen hebben aangetoond dat oestradiol niet alleen een reproductief hormoon is, maar ook een van de hersenen afgeleide neuroprotectieve factor en dat dit de hersenen beschermt tegen neurodegeneratieve ziekten, affectieve stoornissen en cognitieve achteruitgang. **14, 15, 16, 17, 18, 20**

CONCLUSIE

De behandelingen met (B)HST zijn zowel curatief (behandeling van overgangsverschijnselen), als preventief. Bewezen is immers dat op de lange termijn het gebruik van deze hormonen zorgt voor een vermindering van het risico op chronische ziektes zoals cardiovasculaire aandoeningen²¹, DM, colorectale carcinomen²², osteoporose en dementie. Uit de Franse E3N studie blijken de voordelen van de BHST ten opzichte van HST. Daarbij is de transdermale vorm van oestradiol te verkiezen boven de orale toediening. Desalniettemin blijft het bij iedere behandeling met (B)HST van essentieel belang om de genetische aanleg voor bepaalde gynaecologische tumoren in te schatten, de therapie hierop aan te passen, en indien geïndiceerd een verder genetisch onderzoek uit te voeren.

Vanzelfsprekend is er nood aan meer wetenschappelijk onderzoek, maar hier zou de overheid verantwoordelijk voor moeten zijn. De farmaceutische industrie zal hier geen belangen in zien. De laatste jaren worden de nieuwe internationale richtlijnen^{23, 24} van (B)HST in de meeste westerse landen toegepast. De voordelen wegen immers op tegen de nadelen.²⁵ Helaas blijft Nederland hierin achter.



Lees meer hierover in het boek 'Het menopauze Taboe' via www.hetmenopauzetaboe.com

PRODUCTIE VAN BIO-IDENTIEKE HORMONEN.

De farmaceutische industrie bereidt de bio-identieke hormonen uit het molecuul diosgenin, hetgeen geïsoleerd wordt uit de Mexicaanse wilde yam (*dioscorea villosa*). Vervolgens kunnen deze hormonen op diverse manieren verwerkt worden door gespecialiseerde bereidingsapothekers. Belangrijk in dit proces is een gestandaardiseerde manier van werken en een kwaliteitsbewaking door onder andere de farmaceutische inspectie.

Bij de Nederlandse apotheek is het gemicroniseerde progesteron te verkrijgen alsook de transdermale 17 β -oestradiol in de vorm van een pleister. Oestrogel is al jaren op recept te verkrijgen bij onze zuiderburen en in Frankrijk zijn er diverse bio-identieke hormonen beschikbaar. Daarnaast is er een aantal bereidingsapothekers in België en Duitsland gespecialiseerd in bio-identieke hormonen.

REFERENTIES

- Hodis, H. and Mack, W. (2014). Hormone replacement therapy and the association with coronary heart disease and overall mortality: Clinical application of the timing hypothesis. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 142, pp.68-75.
- Shapiro S., Farmer R.D., Stevenson J.C., Burger H.G., Mueck A.O. (2012) Does hormone replacement therapy cause breast cancer? An application of causal principles to three studies. Part 4: the Million Women Study. *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care*, 38(2);pp 102- 109.
- Bromberger, J. and Kravitz, H. (2011). Mood and Menopause: Findings from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) over 10 Years. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 38(3), pp.609-625.
- Clavel-Chapelon F, van Liere M.J, Giubout C, Niravong M.Y, Goulard H, Le Corre C, Hoang L.A, Amoyel J, Auquier A, Duquesnel E. (1997). E3N, a French cohort study on cancer risk factors. E3N Group. *Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education Nationale. European Journal of Cancer Prev* 6(5), pp. 473-478
- Cordina-Duverger, E., Truong, T., Anger, A., Sanchez, M., Arveux, P., Kerbrat, P. and Guénel, P. (2013). Risk of Breast Cancer by Type of Menopausal Hormone Therapy: a Case-Control Study among Post-Menopausal Women in France. *PLoS ONE*, 8(11), p.e78016.
- Olsson H.L., Ingvar C., Bladström A. (2003). Hormone replacement therapy containing progestins and given continuously increases breast carcinoma risk in Sweden. *Cancer*, 97(6), pp. 1387-1392
- Bergendal, A., Kieler, H., Sundström, A., Hirschberg, A. and Koccoska-Maras, L. (2016). Risk of venous thromboembolism associated with local and systemic use of hormone therapy in peri- and postmenopausal women and in relation to type and route of administration. *Menopause*, 23(6), pp.593-599.
- Beck, K., Anderson, M. and Kirk, J. (2017). Transdermal estrogens in the changing landscape of hormone replacement therapy. *Postgraduate Medicine*, 129(6), pp.632-636.
- Thurston, R., Sutton-Tyrrell, K., Everson-Rose, S., Hess, R., Powell, L. and Matthews, K. (2011). Hot flashes and carotid intima media thickness among midlife women. *Menopause*, 18(4), pp.352-358.
- Thurston, R., Chang, Y., Barinas-Mitchell, E., Jennings, J., Landsittel, D., Santoro, N., von Känel, R. and Matthews, K. (2016). Menopausal Hot Flashes and Carotid Intima Media Thickness Among Midlife Women. *Stroke*, 47(12), pp.2910-2915.
- Thurston, R., Chang, Y., Barinas-Mitchell, E., Jennings, J., von Känel, R., Landsittel, D. and Matthews, K. (2017). Physiologically assessed hot flashes and endothelial function among midlife women. *Menopause*, 24(8), pp.886-893.
- Gray K., Katon J., Leblanc E., Woods N., Bastian L., Reiber G., Weitlauf J., Nelson K., Lacroix A. (2018). Vasomotor symptom characteristics: are they risk factors for incident diabetes? *Menopause*, 25(5), pp. 520-530
- Thurston, R. (2018). Vasomotor symptoms: natural history, physiology, and links with cardiovascular health. *Climacteric*, 21(2), pp.96-100.
- Fischer, B., Gleason, C. and Asthana, S. (2014). Effects of hormone therapy on cognition and mood. *Fertility and Sterility*, 101(4), pp.898-904.
- Azcolitia, I., Arevalo, M. and Garcia-Segura, L. (2018). Neural-derived estradiol regulates brain plasticity. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 89, pp.53-59.
- Brinton, R. (2008). Estrogen regulation of glucose metabolism and mitochondrial function: Therapeutic implications for prevention of Alzheimer's disease. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 60(13-14), pp.1504-1511.
- Bailey, M., Wang, A., Hao, J., Janssen, W., Hara, Y., Dumitriu, D., Hof, P. and Morrison, J. (2011). Interactive effects of age and estrogen on cortical neurons: implications for cognitive aging. *Neuroscience*, 191, pp.148-158.
- Luine, V. and Frankfurt, M. (2013). Interactions between estradiol, BDNF and dendritic spines in promoting memory. *Neuroscience*, 239, pp.34-45.
- Dumas, J., Kutz, A., Naylor, M., Johnson, J. and Newhouse, P. (2012). Estradiol treatment altered anticholinergic-related brain activation during working memory in postmenopausal women. *NeuroImage*, 60(2), pp.1394-1403.
- Wharton, W., Baker, L., Gleason, C., Dowling, M., Barnett, J., Johnson S., Carlsson C., Craft S., Asthana, S. (2011). Short-term Hormone Therapy with Transdermal Estradiol Improves Cognition for Postmenopausal Women with Alzheimer's Disease: Results of a Randomized Controlled Trial. *Journal of Alzheimer's Disease*, 26(3), pp. 495-505.
- Boardman, H., Hartley, L., Eisinga, A., Main, C., Roqué i Figuls, M., Bonfill Cosp, X., Gabriel Sanchez, R. and Knight, B. (2015). Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Barnes, E. and Long, M. (2012). Colorectal cancer in women: hormone replacement therapy and chemoprevention. *Climacteric*, 15(3), pp.250-255.
- Menopause.org. (2018). NAMS Position Statements & Reports, Physician & Practitioner Menopause Information | The North American Menopause Society, NAMS. [online] Available at: <http://www.menopause.org/publications/professional-publications/position-statements-other-reports> [Accessed 26 Mar. 2018].
- Nice.org.uk. (2018). Menopause: diagnosis and management | Guidance and guidelines | NICE. [online] Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/NG23> [Accessed 25 Mar. 2018].
- Simin, J., Tamimi, R., Lagergren, J., Adami, H. and Brusselsaers, N. (2017). Menopausal hormone therapy and cancer risk: An overestimated risk? *European Journal of Cancer*, 84, pp.60-68.